



CLONAGEM HUMANA

Prof. Dr. Sérgio D.J. Pena
Departamento de Bioquímica e
Imunologia, Universidade Federal de Minas
Gerais e Núcleo de Genética Médica de Minas
Gerais (GENE), Belo Horizonte, MG.
spena@genemg.com.br

Aspectos científicos e éticos

I. Introdução

Desde a divulgação, em fevereiro de 1997, do sucesso da clonagem de uma ovelha a partir da glândula mamária de uma adulta, um amplo debate foi iniciado envolvendo a comunidade científica e a sociedade em geral. O fulcro da discussão obviamente era o fato de que a clonagem de ovelhas sinalizava que, em um futuro próximo, talvez pudesse ser possível clonar seres humanos. Essa possibilidade gerou tanto entusiasmo quanto preocupação e discussões calorosas. A clonagem deveria ser regulamentada? Se sim, como?

No grande esquema da sociedade, é provável que o impacto da clonagem humana como técnica reprodutiva seja bastante superficial. Permitir a clonagem não significa que as pessoas necessariamente terão de usá-la. Clonar um ser humano por meio da transferência nuclear de células somáticas, por exemplo, vai requerer envolvimento da pessoa que será fonte de DNA, da pessoa cujos ovócitos serão enucleados e então fundidos com o núcleo da célula doadora, da mulher que engravidará e dará à luz a criança, e da pessoa ou do casal que criará a criança clonada. Diante dessa realidade complexa, é mais provável que a clonagem seja procurada por casais que, devido à infertilidade, ao alto risco de doença genética severa, ou a outros fatores, não possam ou não queiram conceber uma criança. Além disso, as técnicas de clonagem ainda são muito ineficientes. É provável que sempre seja o caso de que a viabilidade de embriões clonados seja menor do que a daqueles embriões formados diretamente de óvulos e de espermatozoides. A experiência de clínicas de fertilização *in vitro* é a de que, mesmo em condições

ideais, a chance de sucesso de uma implantação de um único embrião não é superior a 30 por cento. Assim, se a legislação forçar os indivíduos a assumirem os custos de suas próprias clonagens, o preço por si só irá desencorajar seu uso.

Entretanto, às vezes, procedimentos desenhados para um certo fim específico inesperadamente provam ser muito mais úteis em outras áreas. Desenvolvimentos científicos mais recentes permitem vislumbrar uma área de aplicação muito mais interessante e promissora para a clonagem humana na área médica: a produção de tecidos humanos para auto-transplantes. Esses avanços recentes têm mesmo permitido a promessa de uma nova medicina: a **medicina regenerativa**, que será um dos pontos focais deste artigo.

Muito tem sido escrito sobre a possibilidade e o potencial da clonagem humana, incluindo diversos livros. Seria presunçoso pensar que esta pequena revisão possa constituir uma contribuição significativa para a literatura. Todavia, esperamos que ela sirva como uma síntese e constitua uma plataforma para futuras discussões. Para isso, fizemos uso de um número extenso de publicações. As principais estão listadas nas referências bibliográficas e devem ser consultadas para informações mais detalhadas.

II. Algumas Definições e Conceitos Básicos

A palavra **clone**, do grego *klon*, significa “broto” e foi cunhada em 1903 pelo botânico H.J. Webber (Safire, 1997). Seu significado é “qualquer grupo de células ou organismos produzidos assexuadamente de um único ancestral se-

xuadamente produzido.” Formalmente, mamíferos podem ser clonados pela **fissão de embriões** (produção artificial de gêmeos) ou por **transferência nuclear**, isto é, transferência de núcleos de células somáticas (derivadas de qualquer célula diplóide de um embrião, feto, criança ou adulto) para ovócitos sem núcleo para produzir embriões reconstituídos que são capazes, após a transferência para hospedeiros adequados, de se desenvolver em uma prole viável (Wolf et al., 1998).

Neste artigo discutiremos somente a clonagem por meio da transferência nuclear de células somáticas. Esta pode ser subdividida em clonagem que envolve um núcleo de célula adulta diferenciada ou clonagem derivada de uma célula embrionária ou fetal. Embora metodologicamente similares, esses dois procedimentos apresentam diferenças práticas enormes. Somente ao clonar através de transferência nuclear a partir de células de um adulto temos conhecimento sobre o fenótipo do doador para poder prever, em amplos termos (pelo entendimento de que o genótipo será idêntico àquele do indivíduo doador), o fenótipo do clone. Em mamíferos, proles vivas já foram produzidas a partir de clonagem de núcleos embrionários em camundongos, ratos, coelhos, porcos, ovelhas, vacas e macacos rhesus (Wolf et al., 1998). Entretanto, apenas ovelhas (Wilmot et al., 1997), camundongos (Katayama et al., 1998; Wakayama e Yanagimachi, 1999) e bovinos (Kato et al., 1998; Wells et al., 1999) já foram obtidos por transferência nuclear de células adultas.

III. Cronologia da Clonagem pela Transferência Nuclear

1966

Junho

Gurdon e Uehlinger relatam que rãs adultas foram desenvolvidas a partir de transferência nuclear de células intestinais de girino em ovos *Xenopus* enucleados.

1975

Agosto

Gurdon et al. relatam que a transferência nuclear de células de pele de rãs adultas para ovos *Xenopus* enucleados permite o desenvolvimento de girinos até o estágio de batimentos cardíacos, mas não até o estágio adulto.

1996

Março

Campbell et al. relatam que ovelhas foram clonadas com sucesso por transferência nuclear a partir de células fetais cultivadas.

1998

Março

Nasce na França, Marguerite, uma bezerra produzida por transferência nuclear de uma célula muscular embrionária.

1998

Maio

Cibelli et al. relatam o nascimento de três bezerras transgênicos gerados a partir da transferência nuclear de fibroblastos fetais em divisão ativa, não quiescentes.

1998

Julho

Wakayama *et al.* descrevem a clonagem de 22 camundongos fêmeas saudáveis. Em cada caso, a transferência nuclear foi feita de uma célula da granulosa (um tipo diferenciado de célula que cerca o óvulo).

1999

Abril

Wells et al., na Nova Zelândia, relatam o nascimento de dez bezerras clonadas por transferência de células somáticas de uma vaca adulta de alta qualidade. A eficiência da clonagem foi de 10% e todas as bezerras sobreviveram.

1999

Maio

A empresa Geron Corporation, que financiou os estudos de culturas de células-tronco humanas anuncia a formação de uma parceria de 20 milhões de dólares com o Instituto Roslyn da Escócia, onde foi clonada Dolly. A intenção da parceria é o desenvolvimento de técnicas de clonagem seguida de cultura de células-tronco para uso em terapia regenerativa humana sem rejeição imunológica.

IV. A Ciência e a Tecnologia da Transferência Nuclear

Resumidamente, os passos individuais no procedimento de transferência nuclear incluem:

- 1) Preparação de um ovócito enucleado (citoplasto).
- 2) Isolamento da célula doadora ou do núcleo doador.
- 3) Ativação do citoplasto.
- 4) Fusão celular para produzir um embrião reconstituído.
- 5) Cultura do embrião.
- 6) Transferência do embrião para um útero hospedeiro.

Os dois primeiros experimentos que tiveram sucesso em produzir proles vivas da transferência nuclear de células somáticas adultas foram o de Wilmut et al. (1997) em ovelhas e o de Wakayama *et al.* (1998) em camundongos. Os dois procedimentos diferem consideravelmente em detalhes nos vários passos descritos acima.

Wilmut et al. (1997) usaram cultu-

ras de células de glândulas mamárias como doadoras de núcleo. Essas células foram de ovelhas Finn Dorset, enquanto os ovócitos foram de ovelhas escocesas do tipo Blackface. Um passo chave parece ter sido a retirada de soros das culturas de células de glândulas mamárias para induzir a parada de divisão celular (quiescência; G0). Na verdade, Wilmut and Campbell (1998) acreditam que o sucesso da clonagem somente pode ser obtido de células quiescentes. Obviamente que, para a clonagem, as células doadoras têm de estar em G0 ou G1, isto é, antes da duplicação do DNA. Em seguida, a célula doadora foi colocada no espaço perivitelino do ovócito enucleado e tanto a fusão da célula doadora ao ovócito enucleado quanto a ativação do ovócito foram induzidos por corrente elétrica. Esse procedimento resultou no ovócito tendo um genoma nuclear da célula doadora, mas um genoma quimérico do DNA mitocondrial de citoplasmas fundidos. Dolly foi a única ovelha nascida de 277 embri-

ões reconstituídos, criados seguindo a transferência nuclear de células mamárias adultas, um rendimento de 0,4%. Desses 277 embriões, 29 se desenvolveram em mórulas ou em blastocistos e foram transferidos para 13 recipientes, resultando em um único parto a termo (1/29; 3,4%). Atualmente, dados de quatro laboratórios diferentes indicam que a taxa de sucesso total do procedimento de transferência nuclear é relativamente baixa quando os resultados são expressos em nascimentos vivos por transferência de embrião reconstituído, da ordem 1-2% (Wilmut, 1998). O motivo para essa alta ineficiência é desconhecido. Há uma perda fetal de 50% e uma taxa total de morte de ovelhas, ao nascimento, de 20% (Wilmut, 1998). Uma observação peculiar é o elevado peso ao nascer de ovelhas criadas por transferência nuclear. Esse fenômeno, que pode estar relacionado com os mecanismos de "imprinting" gênico, não foi visto em camundongos clonados pela transferência nuclear (Wilmut, 1998).

1997

Fevereiro

Wilmut et al. relatam que a clonagem de células derivadas de um úbere adulto resultou no nascimento de Dolly.

1997

Agosto

Meng et al. relatam a clonagem de macacos rhesus pela transferência nuclear de células fetais.

1997

Dezembro

Schnieke et al. relatam o nascimento de ovelhas produzidas pela transferência nuclear de fibroblastos fetais primários ovinos transgênicos para o fator IX de coagulação humano.

1998

Julho

Cibelli et al. descrevem um método que faz uso de transferência nuclear para produzir células transgênicas com características de células-tronco de fibroblastos bovinos fetais. Esses estudos abrem novas possibilidades estimulantes para a terapia celular humana.

1998

Novembro

Thomson et al., nos Estados Unidos, anunciam, pela primeira vez, sucesso na cultura de células-tronco a partir de embriões humanos. Quando transplantadas para camundongos essas células eram capazes de se diferenciar nos tecidos mais variados, incluindo osso, cartilagem, músculo, neurônios, etc.

1998

Dezembro

Kato et al., no Japão, relatam o nascimento de oito bezerras clonadas de células somáticas (três de células de oviduto e cinco de células do cúmulo dos ovócitos) de uma única vaca adulta. Todas as bezerras eram normais, mas quatro morreram no parto ou logo após o nascimento.

1999

Junho

Wakayama e Yanagimachi, no Havaí, relatam a clonagem de camundongos a partir de células da cauda de camundongos machos. Todas as clonagens anteriores haviam sido a partir de células do sistema reprodutivo feminino.

1999

Julho

Brüstle et al., na Alemanha, descrevem o direcionamento em cultura da diferenciação de células-tronco em células gliais, que produzem mielina. As células obtidas em cultura eram capazes de formar mielina *in vivo* em ratos que eram incapazes de fazê-lo por ter uma doença genética neurológica.

Um procedimento diferente foi usado pelo grupo de Yanagimachi, em Honolulu, (Wakayama *et al.*, 1998) para clonar camundongos. Para realizar a clonagem, eles começaram com 3 tipos de células somáticas que já estavam em estado de quiescência: células de cúmulo ovariano, células de Sertoli (o equivalente masculino das células de cúmulo) e células cerebrais. Esses experimentos somente funcionaram bem com as células de cúmulo, indicando que, por empecilhos biológicos ou técnicos, nem todas as células adultas podem ser clonadas. Yanagimachi e seus colegas não fundiram a célula doadora com o ovócito, mas, ao invés disso, microinjetaram o núcleo da célula de cúmulo em ovócitos enucleados de camundongos. Eles esperaram seis horas para dar uma chance ao ovócito de reprogramar o DNA da célula de cúmulo e depois, quimicamente, ativaram o ovócito para começar a divisão. Assim eles produziram 22 camundongos, nascidos vivos, clonados por transferência nuclear de célula granulosa adulta (a primeira sobrevivente

nascida foi chamada “Cumulina”). Embora diversas séries de experimentos levemente diferentes tenham sido realizadas, a produção de camundongos recém-nascidos clonados de embriões transferidos foi da ordem de 2-3%, não significativamente diferente da produção em ovelhas. Entretanto, como salientado por Solter (1998), a importância deste relato é seminal — camundongos têm um curto período de gestação, uma genética bem caracterizada e seus embriões são muito mais fáceis de serem manipulados do que aqueles de mamíferos maiores, abrindo a possibilidade de uma ampla análise experimental de clonagem de mamíferos e de fatores que determinam seu resultado.

Em bovinos, Kato et al.(1998), no Japão, tiveram o nascimento de oito bezerras clonadas de células somáticas, mas, como mencionamos acima, quatro morreram no parto ou logo após o nascimento. Entretanto, Wells et al.(1999), na Nova Zelândia, conseguiram melhores resultados. Eles obtiveram dez bezerras clonadas por transferência de células

somáticas de uma vaca adulta de alta qualidade. A eficiência da clonagem foi de 10% e todas as bezerras sobreviveram. O próximo passo lógico é tentar clonar primatas pela transferência nuclear de células somáticas de adultos.

V. Questões Éticas, Legais e Sociais da Clonagem Humana

A. Que benefícios individuais ou sociais podem advir da clonagem humana?

O prospecto da clonagem humana levantou intensas discussões, inicialmente centradas nos aspectos reprodutivos. A controvérsia pressupõe que, se a clonagem humana fosse segura, confiável e permitida, haveria uma demanda para ela. Sem demanda, por que se preocupar? Mais realisticamente: se a demanda provasse ser insignificante, ou limitada a situações excepcionais e justificadas, não haveria razão para proibi-la (Posner &

Posner, 1998). De fato, do ponto de vista reprodutivo, a clonagem parece não ser a única resposta a nenhuma grande ou urgente necessidade humana e seus benefícios parecem, em grande parte, ser limitados. Por outro lado, novas e fantásticamente interessantes perspectivas foram abertas com relação à utilização da técnica de clonagem para obtenção de células-tronco embrionárias para a medicina regenerativa humana.

Clonagem humana para produzir tecidos para auto-transplante

Células-tronco embrionárias têm a capacidade de se diferenciar em qualquer tipo celular e podem ser produzidas a partir de blastocistos humanos (embriões em um estágio muito inicial de desenvolvimento). De fato, esse procedimento tem sido feito rotineiramente em camundongos. Isso significa que as pessoas poderiam fornecer suas próprias células e, ao usá-las para substituir os núcleos de seus próprios ovócitos ou ovócitos de doadores, criar embriões clonados e obter células-tronco em cultura. Há mesmo a possibilidade que ovócitos bovinos possam ser utilizados neste processo (Lanza et al., 1999). De qualquer maneira, essas células poderiam, então, ser induzidas a se diferenciarem em cultura, permitindo o implante de células e tecidos individualmente desenhados sem os problemas atuais de rejeição, que afetam o transplante. Este protocolo constitui a "clonagem terapêutica" e a medicina baseada nele tem sido chamada de "medicina regenerativa". Esse procedimento já teve sucesso em gado, embora se usando transferência nuclear de células somáticas fetais (Cibelli et al., 1998b).

Os primórdios desta idéia vieram principalmente de estudos com a doença de Parkinson (revisado em Dunnett and Björklund, 1999). Esta é uma doença degenerativa humana em que os neurônios de uma determinada região do sistema nervoso central param de produzir um neurotransmissor muito importante chamado dopamina e isto causa uma variedade de sinais e sintomas neurológicos, principalmente tremores. Uma série de estudos clínicos mostrou que neurônios dopaminérgicos obtidos de embriões humanos transplantados no cérebro de pacientes com doença de

Parkinson podem sobreviver, fazer conexões funcionais e corrigir, pelo menos parcialmente, os sintomas da doença. Entretanto, para obter resultados significativos, um número muito grande de neurônios tem de ser transplantado, da ordem de 100.000-150.000 em cada lado do cérebro. Para se obter essa quantidade de neurônios são necessários pelo menos 3-4 embriões humanos! Felizmente alternativas estão emergindo. McKay et al. (1998) mostraram que é possível dirigir *in vitro* o desenvolvimento de células-tronco neuronais de rato para produção de neurônios dopaminérgicos que podiam, então, ser usados para terapia de ratos com doença de Parkinson. Tratamentos similares estão sendo desenvolvidos para humanos (Fricke, 1999).

Teoricamente, o mesmo princípio desse tratamento da doença de Parkinson poderia ser aplicado para uma grande variedade de outras doenças degenerativas humanas, tais como diabetes, distrofias musculares, etc. Na verdade, muito recentemente foi demonstrado que, em camundongos com distrofia muscular (causada por defeitos genéticos da proteína distrofina), a injeção de células-tronco normais resulta na incorporação de células doadoras no músculo e restauração parcial da expressão do gene da distrofina (Gussoni et al., 1999). Entretanto, na aplicação desses tratamentos em humanos emerge um grande problema: a rejeição imunológica. No caso da doença de Parkinson, a rejeição imunológica das células transplantadas não é um problema, porque o cérebro é um sítio imunologicamente privilegiado, onde rejeições não ocorrem. Por outro lado, no caso dos transplantes de células-tronco em camundongos, os doadores e receptores eram imunologicamente compatíveis. Entretanto, se formos usar o transplante de células-tronco para tratamento de doenças humanas comuns, poderemos esperar rejeição imediata levando ao fracasso do tratamento. Como evitar isto? A clonagem fornece a resposta. Se fizermos a clonagem de um indivíduo até o estágio de embrião, poderemos ter uma rica fonte de células-tronco imunologicamente compatíveis para a medicina regenerativa.

Como isso seria feito? Imaginemos um cenário hipotético futurista (Pedersen, 1999). João tem um enorme enfarte do miocárdio, de tal maneira que apenas 30% do seu músculo cardíaco sobrevive. As chances são de que ele vá desenvolver insuficiência cardíaca e, se sobrevi-

ver, sofrerá importante comprometimento funcional. No hospital é retirado um pequeno pedaço de sua pele cujas células vão crescer em cultura. Os núcleos de algumas dessas células são retirados e injetados em ovócitos (humanos ou mesmo bovinos) dos quais o núcleo foi removido. Esses óvulos geneticamente modificados são crescidos por uma semana no laboratório, quando, então, se desenvolvem em embriões com mais ou menos 100 células. As células desses embriões são dissociadas e células-tronco são obtidas em cultura. Essas culturas recebem tratamentos especiais com fatores de crescimento e diferenciam-se em células musculares cardíacas. Estas células são então implantadas no coração de João e regeneram seu músculo cardíaco. João, mais um caso de sucesso da medicina regenerativa, vai para casa em boa saúde. As culturas de células-tronco de João são congeladas, para o caso de ele vir a precisar delas mais tarde para produzir neurônios para tratamento da doença de Parkinson, ou ilhotas pancreáticas para tratamento de diabetes ou mesmo linfócitos para o tratamento da AIDS.

Esse procedimento ainda apresenta dificuldades práticas porque ainda não conhecemos os fatores de crescimento necessários para induzir a diferenciação das células-tronco em cada um dos centenas de tecidos do corpo humano. Além disso, há possíveis óbices éticos e sociais, pois o procedimento envolve o sacrifício de blastocistos clonados para obter as linhagens de células-tronco em cultura. Alguns certamente vão argumentar que esses blastocistos representam seres humanos em potencial, mesmo que saibamos que uma grande percentagem (talvez 4-50%) de todos os embriões humanos são perdidos durante a gravidez e nunca se tornam recém-nascidos. De qualquer maneira, não resta nenhuma dúvida de que o valor potencial da medicina regenerativa para a humanidade é enorme e não pode ser desperdiçado por argumentações de cunho teórico por parte de pequenos segmentos da sociedade.

Clonagem humana como técnica reprodutiva

Como salientado por Silver (1997), de 9 a 15 por cento dos casais são inférteis. Isso significa que, só nos Estados Unidos, há mais de dois milhões de casais que querem conceber e não conseguem. Muitos desses casais enfrentariam qualquer obstáculo para conseguir uma gravidez.

Ao invés de usar espermatozoides, ovócitos ou embriões de doadores anônimos, alguns casais inférteis poderiam optar por clonar um dos parceiros. Se o marido fosse a fonte de DNA e a esposa fornecesse o ovócito para receber a transferência nuclear e depois gerar o feto, eles teriam um filho biologicamente relacionado a cada um deles e não precisariam contar com um gameta anônimo ou um embrião de doador. Evidentemente, a grande maioria dos casais inférteis ainda prefeririam a doação de gametas ou embriões ou a adoção.

Uma questão que deve ser levantada aqui é se a clonagem é suficientemente parecida com a atual reprodução assistida para ser tratada de modo similar, ou seja, como um exercício da liberdade de reprodução de cada casal. Casais que requerem a clonagem não estariam procurando criar filhos saudáveis, com os quais tivessem um laço genético ou biológico, assim como os casais que concebem seus filhos sexualmente o fazem? Quer descrito como “cópia”, quer descrito como “reprodução”, o recurso da clonagem parece similar o suficiente, em propósito e efeitos, às outras práticas de reprodução e pode ser tratado da mesma forma. Assim, um casal teria liberdade de optar pela clonagem, a menos que houvesse razões para se achar que isso criaria danos que outros procedimentos não causariam (ver abaixo). Por outro lado, as diferenças entre a clonagem e as práticas atuais não deveriam ser esquecidas. O objetivo da maioria das outras formas de reprodução assistida é o nascimento de uma criança que seja descendente de, pelo menos, um membro do casal, e não um gêmeo idêntico com um intervalo do nascimento do primeiro.

No tocante a esse ponto, considerações sobre a natureza e a criação são relevantes. O comportamento humano é uma função tanto do genoma quanto do ambiente. Diferenças no ambiente uterino (que certamente existirão entre um indivíduo e seu clone) seguramente ocorrerão e serão suficientes para causar grandes diferenças de personalidade e de comportamento. Outras diferenças em dieta e cuidados, em modas e costumes, em ocupação e educação, para não mencionar o intervalo temporal, serão suficientes para impossibilitar qualquer duplicação perfeita de um indivíduo e assegurar a individualidade do clone.

Pode-se também examinar essa questão sob uma perspectiva evolutiva. Muitas espécies têm mecanismos reprodutivos alternativos, sexual e assexual, que adotam para maximizar sua eficiência evolucionária. Por exemplo, afídeos e

rotíferos monogonatos podem reproduzir-se tanto assexuadamente quanto sexualmente, mas somente usam a segunda opção quando as condições ambientais não são favoráveis. A espécie humana evoluiu biologicamente a partir de precursores primatas até que seu cérebro alcançou o tamanho e a complexidade necessários para permitir o surgimento da cultura, juntamente com suas manifestações e veículos, a linguagem. Daí em diante, o *Homo sapiens* tornou-se capaz de adaptar-se, transformando ativamente o ambiente e propagando essa adaptação através de transmissão cultural. A agricultura, a criação de animais e a medicina são produtos dessa evolução

reprodutiva possa produzir menos crianças do que a média de casais produziria sexualmente.

B. Que danos individuais ou sociais a clonagem humana pode produzir?

Como indicado por Epstein (1998), a clonagem, como técnica reprodutiva, não apresenta nenhuma das formas usuais de danos que têm sido alvo de ações legais. A clonagem não pertence a uma lista que inclui estupro, incesto, ilegitimidade, depravação ou negligência. O que temos na clonagem humana é a criação de uma



cultural. Assim também é a clonagem que agora abre a possibilidade de uma reprodução assexual como uma estratégia adaptativa para os seres humanos.

Um detalhe adicional é que, presumivelmente, casais que optam pela reprodução por meio da clonagem, geralmente vão querer ter somente um filho ou no máximo dois (um com a carga genética do pai e outro com a da mãe?). A partir daí, qualquer filho seria geneticamente idêntico a um dos dois primeiros. Também, uma mistura de clones e crianças sexualmente produzidas pode criar sérias tensões. Portanto, é possível que a clonagem como uma estratégia

nova pessoa cujo componente genético é idêntico ao de outro ser humano, vivo ou morto. Qual o dano que isso pode causar? A resposta simples seria: nenhum. Entretanto, um cardápio de malefícios, reais ou imaginários, tem sido apresentado e não pode ser ignorado. Eles serão discutidos abaixo.

1. Danos aos Indivíduos

A clonagem humana acarretaria riscos inaceitáveis para o clone?

Essa é uma preocupação real e

talvez constitua o único ponto no qual haja um consenso universal. A clonagem, tanto em ovelhas (Wilmot et al., 1997; Wilmot, 1998), quanto em camundongos (Wakayama et al., 1998) e bovinos (Kato et al., 1998), tem sido associada a níveis significativamente altos de perdas fetais e mortes neonatais. O aumento do peso ao nascer, observado nas ovelhas clonadas por Wilmot (1998), também poderia ser um fator complicador para humanos. A *National Bioethics Advisory Commission* (“Comissão Consultiva Nacional sobre Bioética”) da Presidência dos Estados Unidos, consultada pelo Presidente Clinton, concluiu que: “Nesta hora é moralmente inaceitável



para qualquer pessoa do setor público ou privado, seja em um cenário clínico ou de pesquisa, tentar criar uma criança usando a clonagem de transferência nuclear de células somáticas. Entramos em consenso neste ponto porque a informação científica atual indica que esta técnica não é segura para ser usada em humanos agora.” (NBAC, 1997).

Temos de discutir qual nível de risco é aceitável para a criança clonada. Brock (1998) destaca o ponto relevante de que a política pública e a lei atualmente permitem que prováveis pais concebam, ou possam levar uma concepção até o fim, quando há um risco significativo ou mesmo uma certeza de que a criança sofrerá de uma doença genética grave. Mesmo quando outros acham que o risco ou a certeza da doença genética torna moralmente errado conceber ou carregar um feto até o fim, o direito dos pais à liberdade de reprodução permite a eles fazer isto. De fato, o aconselhamento genético tem sido praticado tradicionalmente de uma forma não-diretiva. O objetivo não é dizer ao casal com risco de produzir uma criança anormal, que curso tomar, mas sim ajudá-los a tomar uma decisão autônoma e apoiá-los nessa decisão. Está claro que a maioria dos malefícios possíveis à criança clonada seriam menos sérios do que os danos genéticos com os quais os pais podem agora permitir que sua prole seja concebida ou nascida.

A clonagem humana negaria ao indivíduo o direito de ter uma

identidade única e o direito a ignorar o seu futuro?

Como indicado por Johnson (1998), a clonagem envolve apenas genes. **Não se clonam indivíduos, mas sim genomas.** A clonagem não abole as interações complexas do genótipo com o ambiente na produção contínua do fenótipo (Dobzhansky, 1957). Como já foi discutido acima, independente de seus genótipos idênticos, os clones serão únicos fenotipicamente, porque cada um vivenciará sua própria sucessão de ambientes diferentes.

A clonagem humana causaria sofrimento psicológico e danos à prole?

Assumindo que algumas pessoas queiram ser clonadas, cabe aos opositores produzir argumentos significativos para mostrar que a clonagem prejudicaria alguém ou a sociedade. Um argumento relevante refere-se ao fato de que o simples conhecimento de ter sido produzido pela clonagem poderia prejudicar psicologicamente a prole da clonagem. Como salientado por Dawkins (1998), tais argumentos em defesa do jovem clone equivalem a atribuir ao jovem clone o sentimento: “Eu gostaria de nunca ter nascido porque...” Em outras palavras, mesmo que os fardos psicológicos não pudessem ser evitados para a prole da clonagem, eles não constituiriam danos, e por isso não po-

dem ser motivos para impedir a clonagem. Isto ocorre porque a única forma da prole evitar os possíveis danos psicológicos é que a clonagem não tivesse sido feita, mas aí a pessoa não existiria. Esses “danos potenciais” são tão nefastos que possam fazer com que uma vida não valha a pena ser vivida? De fato, não há motivo irrefutável que faça com que a clonagem possa ser mais estressante que, por exemplo, a adoção, etc.

2. Danos à sociedade

A clonagem humana desvalorizaria os indivíduos e diminuiria o respeito à vida humana?

Não há motivo para achar que a habilidade de clonar humanos fará com que muitas pessoas se voltem para a clonagem quando outros métodos de reprodução possibilitariam que eles tivessem filhos de maneira convencional. A clonagem de um ser humano pela transferência nuclear de células somáticas é um procedimento muito complexo e ineficiente, que, mais provavelmente, seria procurado apenas por casais que, devido ao alto risco de uma doença genética severa ou a outros fatores, não podem ou não querem conceber uma criança.

Posner & Posner (1998) levantam o ponto interessante de que a demanda pela clonagem como um método reprodutivo seria desproporcionalmente concentrada em pessoas cujo narcisismo exceda os limites normais e, mais geralmente, em pessoas que hoje são impedidas de se reproduzirem por serem incapacitadas para o casamento, geralmente por causa de distúrbios de personalidade. Obviamente, homens desesperançados em relação ao casamento ou que rejeitam o casamento e que quisessem ser clonados ainda teriam de “alugar” um útero, o que criaria dificuldades ainda maiores; mulheres seriam auto-suficientes.

Certamente, muitas pessoas farão objeção à clonagem humana por motivos religiosos. Nós devemos nos lembrar de que existe uma grande variedade de religiões com diferentes tradições e credos. Como resultado, não há nenhuma visão “religiosa” uniforme sobre a clonagem humana, não mais do que em

qualquer outra questão moral em biomedicina. Como enunciado claramente no já citado relatório da *National Bioethics Advisory Commission* (“Relatório e Recomendações da Comissão Consultiva Nacional sobre Bioética”), diferentes religiões divergem em premissas fundamentais, modos de raciocínio e conclusões sobre a clonagem humana. Especificamente com relação à clonagem humana como técnica reprodutiva, pensadores de algumas religiões acreditam que essa tecnologia poderia ter usos legítimos e assim poderia ser justificada em certas circunstâncias, se aperfeiçoada. Outros pensadores religiosos negam que a clonagem tenha qualquer uso legítimo, argumentando que ela sempre viola normas morais fundamentais, tais como a dignidade humana (NBAC, 1997).

Governos ou outros grupos podem usar a clonagem humana para propósitos imorais ou de exploração?

Em *Admirável Mundo Novo*, Aldous Huxley imaginou a clonagem de indivíduos projetados com habilidades limitadas e condicionados a fazer trabalhos servis para a sociedade. Nesse contexto, a seleção e o controle na criação dessas pessoas eram pautados nos interesses da sociedade e às custas das pessoas criadas. É óbvio que, no mundo real, qualquer uso da clonagem humana para tais propósitos seria totalmente inadmissível por violar o respeito moral e a dignidade que eles possuem como seres humanos. Todavia, os usos mais prováveis da clonagem humana estariam muito afastados desses cenários bizarros e espantosos que inicialmente dominaram a cobertura do assunto na mídia internacional. Como salientado por Silver (1997), são indivíduos e casais que querem se reproduzir com sua própria imagem. São indivíduos que querem que seus filhos sejam felizes e tenham sucesso. **E são indivíduos e casais, e não governos, que controlarão as novas tecnologias de reprodução.**

Por um outro lado, não devemos nos esquecer de que a ficção sobrecarregou a sociedade com usos bastante perturbadores e bizarros da ciência da reprodução humana. A figura do monstro criado pelo Dr. Frankenstein aparece fre-

quentemente no imaginário do público (Turney, 1998). Pode-se também citar, entre outros, o livro de Ira Levin (e o filme) *Os meninos do Brasil*, o filme de Fritz Lang *Metropolis*, e o filme de ficção científica contemporâneo *Caçador de Andróides*. Esses cenários de pesadelo podem ser bastante improváveis e até mesmo impossíveis, mas eles têm um impacto importante na percepção e na relação do público com tecnologias revolucionárias, tais como a clonagem humana.

C. Legislação sobre a Transferência Nuclear Humana

Como indicado por Epstein (1998), Berg & Singer (1998) e muitos outros cientistas, a espera vigilante é decididamente preferível à legislação impensada ou mal-concebida, cujas conseqüências não antecipadas podem provocar mais malefícios que benefícios. *Primum non nocere* (primeiro não cause mal), o supremo princípio da medicina, se aplica igualmente bem para a área da jurisprudência e da política. Além disso, o cumprimento de proibições legislativas teria custos consideráveis. Entretanto, uma espera vigilante deixa os políticos em posições secundárias, onde eles provavelmente deveriam estar em relação à questões científicas, mas onde eles não gostariam de estar, pois muitos preferem o destaque na mídia.

No Brasil, imediatamente após a publicação da clonagem da Dolly, o Ministro da Ciência e Tecnologia, José Israel

Vargas, publicou uma opinião de que a clonagem de mamíferos envolvia a modificação genética de organismos vivos e assim, automaticamente, se enquadrava na Lei de Biossegurança (Lei nº. 8.974/95) e seu decreto (nº. 1.752/95). Mais especificamente, o Ministro citou o artigo 8 da lei que proíbe “a manipulação genética de células germinais humanas”. Mais tarde, a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) publicou, em julho de 1997, a instrução normativa nº. 8, que reafirmou a posição do Ministro e ainda publicou uma proibição de qualquer manipulação genética de células humanas germinais ou células-tronco e também de qualquer experimento de clonagem humana (CTNBio, 1997). A vantagem dessa situação é que ela não é irreversível. Com novos desenvolvimentos científicos, a CTNBio pode liberalizar a sua posição. A despeito disso, estamos cientes de que existem alguns projetos de lei proibindo a clonagem tramitando no Congresso brasileiro. Esperamos que esses projetos não sejam nunca aprovados, pois podem se constituir em importante empecilho ao desenvolvimento da pesquisa no Brasil.

VI. Conclusões

Está claro que as questões que cercam a clonagem humana por meio de transferência nuclear são muito espinhosas e que será difícil chegar a um consenso. O único aspecto negativo da clonagem sobre o qual parece haver um amplo acordo é que não seria seguro tentar clonar um ser humano agora. Por outro lado, com relação à clonagem para obtenção de células-tronco embrionárias para tratamento médico, acreditamos não haver nenhum óbice maior do ponto de vista prático ou ético. Assim, somos definitivamente a favor da liberalização das pesquisas nessa área. Acreditamos que uma ampla discussão deva continuar para estudar a questão da clonagem humana com todas as suas implicações: científicas, tecnológicas, legais e éticas, mas respeitando-se as distinções dos usos da clonagem.

Terminamos este artigo citando, em tradução nossa, o cientista evolutivo



Richard Dawkins, que foi capaz de expressar cogentemente alguns dos nossos sentimentos:

“A ciência, repito, não pode nos dizer o que é certo ou errado. Não podemos achar regras para viver uma vida boa ou regras para uma boa orientação da sociedade, escritas no livro da natureza. Mas isto não significa que qualquer outro livro ou qualquer outra disciplina possa servir como substituto. Há uma tendência ilusória de acreditar que quando a ciência não pode responder um certo tipo de questão, a religião o possa. Onde a moral e os valores estão envolvidos, não há respostas certas a serem encontradas em livros. Temos que crescer, decidir em que tipo de sociedade queremos viver e meditar sobre os problemas pragmáticos difíceis de serem resolvidos. Se decidimos que uma sociedade livre e democrática é o que queremos, parece lógico que os desejos das pessoas só deverão ser obstruídos se houver bons motivos para isso. No caso da clonagem humana, se algumas pessoas querem fazê-la, o ônus de explicar que mal ela faria e a quem, é daqueles que gostariam de proibi-la”.

(Dawkins, 1998)

VII.Referências Bibliográficas

Annas GJ (1998) Why we should ban human cloning. *New Engl. J. Med.* 339: 118-125.

Ashworth D, Bishop M, Campbell K, Colman A, Kind A, Schnieke A, Blott S, Griffin H, Haley C, McWhir J, Wilmut I (1998) DNA microsatellite analysis of Dolly. *Nature* 394: 329

Berg P, Singer M (1998) Regulating human cloning. *Science* 282: 413.

Brock DW (1998) Cloning human beings: an assessment of the ethical issues pro and con. In: *Clones and Clones*. (Nussbaum MC, Sunstein CR, eds.) New York, WW Norton, pp. 141-164.

Brüstle O, Jones KN, Learish RD, Karram K, Choudhary K, Wiestler OD, Duncan ID, McKay RDG (1999) Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science* 285: 754-756.

Campbell KHS., Loi P, Otaegui PJ, Wilmut I (1996) Cell cycle co-ordination in embryo cloning by nuclear transfer. *Rev. Reprod.* 1: 40-45.

Campbell KHS., McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I (1996) Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 380: 64-66.

Cibelli JB, Stice SL, Golueke PJ, Kane JJ, Jerry J, Blackwell C, Ponce de Leon FA, Robl JM (1998a) Cloned transgenic calves produ-

ced from nonquiescent fetal fibroblasts. *Science*. 280: 1256-8.

Cibelli JB, Stice SL, Golueke PJ, Kane JJ, Jerry J, Blackwell C, Ponce de Leon FA, Robl JM (1998b) Transgenic bovine chimeric offspring produced from somatic cell-derived stem-like cells. *Nat Biotechnol.* 16: 642-6.

CTNBio (1997) Instrução Normativa N 8. Diário Oficial da União, N 131, 11/6/1997, Section 1, pg. 14774.

Dawkins R (1998) What's wrong with cloning? In: *Clones and Clones*. (Nussbaum MC, Sunstein CR, eds.) New York, WW Norton, pp. 54-66.

Dobzhansky T (1956) *The Biological Basis of Human Freedom*. New York, Columbia University Press.

Dunnett SB, Björklund A (1999) Prospects for new restorative and neuroprotective treatment in Parkinson's disease. *Nature* 399 (Suppl): A32-A39.

Epstein RA (1998) A rush to caution: cloning human beings. In: *Clones and Clones*. (Nussbaum MC, Sunstein CR, eds.) New York, WW Norton, pp. 262-279.

Fricker J (1999) Human neural stem cells on trial for Parkinson's disease. *Mol. Med. Today* 5: 144.

Gurdon JB, Laskey RA, Reeves OR (1975) The developmental capacity of nuclei transplanted from keratinized skin cells of adult frogs. *J Embryol Exp Morphol.* 34: 93-112.

Gurdon JB, Uehlinger V (1966) "Fertile" intestine nuclei. *Nature*. 210: 1240-1.

Gussoni E, Soneoka Y, Strickland CD, Buzney EA, Khan MK, Flint AF, Kunkel LM, Mulligan RC (1999) Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 401: 390-394.

Johnson G (1998) Soul searching In: *Clones and Clones*. (Nussbaum MC, Sunstein CR, eds.) New York, WW Norton, pp. 67-69.

Kassirer JP, Rosenthal NA (1998) Should human cloning research be off limits? *New Engl. J. Med.* 338: 905.

Kato Y, Tani Y, Sotomaru Y, Kurokawa K, Kato J, Doguchi H, Yasue H, Tsunoda Y (1998). Eight calves cloned from somatic cells of a single adult. *Science* 282: 2095-2098.

Kolata GB (1998) *Clone: The Road to Dolly, and the Path Ahead*. New York, William Morrow & Co.

Lanza RP, Cibelli JB, West MD (1999). Human therapeutic cloning. *Nature Med.* 9: 975-977

Meng L, Ely JJ, Stouffer RL, Wolf DP (1997) Rhesus monkeys produced by nuclear transfer. *Biol Reprod.* 57: 454-9.

NBAC (1997) *Cloning Human Beings – Report and Recommendations of the National Bioethics Advisory Commission*. Rockville, MD.

Phillips A (1998) Sameness is all. In:

Clones and Clones. (Nussbaum MC, Sunstein CR, eds.) New York, WW Norton, pp. 88-94.

Pedersen RA (1999) Embryonic stem cells for medicine. *Sci Am* 280(4) 68-73.

Posner EA, Posner RA (1998) The demand for human cloning. In: *Clones and Clones*. (Nussbaum MC, Sunstein CR, eds.) New York, WW Norton, pp. 233-261.

Robertson JA (1998) Human cloning and the challenge of regulation. *N Engl J Med.* 9: 119-22.

Safire W (1997) *Clone Clone Clone Clone*. *New York Times*, April 6, 1997.

Schnieke AE, Kind AJ, Ritchie WA, Mycock K, Scott AR, Ritchie M, Wilmut I, Colman A, Campbell KH (1997) Human factor IX transgenic sheep produced by transfer of nuclei from transfected fetal fibroblasts. *Science*. 278: 2130-3.

Sgaramella V, Zinder ND (1998). Dolly confirmation. *Science* 279: 635-636

Signer EN (1998), Dubrova YE, Jeffreys AJ, Wilde C, Finch LM, Wells M, Peaker M (1998) DNA fingerprinting Dolly. *Nature* 394: 329-30

Silver LM (1997) *Remaking Eden*. New York, Avon Books, 315 pp.

Solter D (1998) Dolly is a clone — and no longer alone. *Nature* 394: 315 - 316

Studer L, Tabar V, McKay RD (1998) Transplantation of expanded mesencephalic precursors leads to recovery in parkinsonian rats. *Nat. Neurosci.* 1: 290-295.

Turney J (1998) *Frankenstein's Footsteps*. New Haven Yale Univ. Press.

Vargas JI (1997) *Clonagem de mamíferos, biossegurança e ética*. O Estado de São Paulo, 6/3/1997.

Wakayama T, Perry AC, Zuccotti M, Johnson KR, Yanagimachi R (1998) Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei. *Nature* 394: 369 - 374.

Wakayama T, Yanagimachi R (1999) Cloning of adult male mice from adult tail-tip cells. *Nature Genetics* 22: 127-128.

Wells DN, Misica PM, Tervit HR (1999) Production of cloned calves following nuclear transfer with cultured adult mural granulosa cells. *Biol. Reprod.* 60: 996-1005.

Wilmut I, Campbell KHS (1998) Quiescence in nuclear transfer. *Science* 281: 1611b.

Wilmut I (1998) *Cloning in Biology and Medicine*. Conference delivered at the International Workshop on Human Genome. Medical, Technological and Social Impact on the Threshold of the III Milenium. Valencia, Spain, October 20, 1998

Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KHS. (1997) Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385: 810-813.

Wolf DP, Meng L, Ely JJ, Stouffer RL (1998) Recent progress in mammalian cloning. *J Assist Reprod Genet.* 15: 235-9.